

## **Синдром бронхиальной обструкции при бронхолегочной дисплазии у детей**

**С. Н. Козарезов**

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Bronchial obstruction syndrome at children's with bronchopulmonary dysplasia

S. N. Kozarezov

Бронхолегочная дисплазия (БЛД) представляет собой приобретенное полиэтиологическое хроническое заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у новорожденных, главным образом глубоко недоношенных детей, нуждающихся в кислородотерапии и искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [3].

Медицинская значимость проблемы БЛД обусловлена ростом частоты заболевания во всем мире за счет снижения смертности среди детей с очень и экстремально низкой массой тела при рождении, несмотря на профилактику преждевременных родов, совершенствование технологий выхаживания (антенатальное применение глюкокортикостероидов (ГКС), широкое использование препаратов экзогенного сурфактанта и др.) и методик респираторной терапии (модернизация аппаратов ИВЛ и применение стратегии искусственной вентиляции более подходящей для недоношенных новорожденных). Помимо этого, высокая летальность пациентов на первом году жизни и ранняя инвалидизация характеризуют и социальную значимость данной проблемы.

В течении заболевания целесообразно выделять:

- стадии – формирования и хронической болезни;
- и формы – «классическая или тяжелая» и «новая или легкая».

**В стадии формирования БЛД** клиническая картина заболевания повторяет клинику респираторного дистресс-синдрома и в основном складывается из признаков дыхательной недостаточности – ДН (цианоз, тахипноэ, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания и т. д.), которая чаще всего носит смешанный характер (обструктивный и рестриктивный типы нарушения вентиляции, снижение диффузионной способности альвеолокапиллярного перехода, нарушение вентиляционно-перфузионного отношения, шунтирование) и требует респираторной поддержки – ИВЛ в жестких режимах с высокими фракционными концентрациями кислорода в дыхательной смеси [3].

**«Классическая или тяжелая» БЛД** характеризуется следующими изменениями морфологии легких: чередованием участков эмфиземы с участками ателектазов и фиброза, некротизирующим бронхолитом, перибронхиальным фиброзом, гипертрофией гладкой мускулатуры в стенке дыхательных путей и сосудов [1, 3, 4].

Течение заболевания часто осложняется вирусными и бактериальными инфекциями с поражением респираторной системы, манифестирующими обструктивными бронхитами, бронхолитами, в том числе облитерирующим, пневмонией с бронхообструктивным синдромом (БОС). У некоторых пациентов отмечается длительно персистирующая ДН, требующая базисной терапии ингаляционными ГКС. Следует отметить, что частота указанных состояний снижается с возрастом и большинство пациентов на первых годах жизни достигает клинической ремиссии [1, 3, 4].

Для **«новой или легкой» БЛД**, прежде всего, характерна задержка альвеологенеза, что приводит к упрощенному строению ацинусов, измененной капиллярной конфигурации и адаптивному дисморфному принципу васкулярного строения, а повреждение дыхательных путей, эмфизема и фиброз выражены минимально либо отсутствуют [3, 4, 8, 9]. Течение данной формы заболевания на первых годах жизни более благоприятное и редко осложняется инфекционным поражением респираторного тракта с развитием БОС [3, 4]. Именно этот факт часто сбивает пульмонолога с толка и заставляет менять степень тяжести БЛД в сторону ее снижения. Однако это не совсем корректно, так как степень тяжести, установленная в первые месяцы жизни согласно критериям классификации 2000 года, не должна подвергаться пересмотру [7].

Необходимо подчеркнуть, что выделяемые формы БЛД отражают лишь патоморфоз заболевания и не должны фигурировать в диагнозе, так как объективно отнести пациента к той или иной из них возможно только после проведения биопсии легкого.

Таким образом, БОС является неотъемлемой составляющей клинического течения заболевания в стадию его формирования, а также в стадию хронической болезни при классической БЛД.

Общеизвестно, что из педиатрической популяции дети грудного и раннего возрастов чаще других развивают БОС и предрасположены к его тяжелому течению ввиду анатомо-физиологических особенностей строения их респираторной системы:

- относительная узость дыхательных путей;
- богатая васкуляризация слизистой, гиперплазия лимфоидной и железистой ткани, ведущая при воспалении к быстрому развитию отека стенки дыхательных путей и гиперсекреции мокроты;
- низкая коллатеральная вентиляция (недостаточно развиты поры Кона, отсутствуют каналы Ламберта), обуславливающая быстрое развитие при БОС воздушных «ловушек» и (или) ателектазов.

Помимо вышеуказанного дети с БЛД также имеют факторы преморбидного фона предрасполагающие их к развитию БОС:

- неспецифическая гиперреактивность бронхов (ГРБ), обусловленная недоношенностью, инфекционным поражением респираторного тракта, необходимостью проведения кислородотерапии и ИВЛ;

- аспирации и гастроэзофагеальный рефлюкс ввиду недоношенности, длительного зондового кормления, раннего искусственного вскармливания, перинатального поражения центральной нервной системы;

- врожденные пороки сердца с обогащением малого круга кровообращения.

Для более полного и глубокого понимания патогенеза БОС при БЛД необходимо указать механизмы развития бронхиальной обструкции, которые разнятся в зависимости от ее обратимости.

К обратимым (спонтанно или при терапевтическом воздействии) механизмам относят:

- отек и инфильтрацию клетками воспаления стенки дыхательных путей;
- гиперсекрецию мокроты, обусловленную гиперплазией железистой ткани, и изменение ее реологических свойств (повышение вязкости) за счет гиперплазии бокаловидных клеток и высокой частоты дыхания, ведущих к снижению эффективности мукоцилиарного клиренса;

- бронхоспазм также является клинически значимым механизмом бронхиальной обструкции у детей грудного и раннего возрастов с БЛД, учитывая гипертрофию гладкой мускулатуры в стенке дыхательных путей.

Необратимые механизмы представлены:

- деформацией дыхательных путей ввиду перибронхиального пневмофиброза;
- снижением радиальной растягивающей силы, поддерживающей дыхательные пути в расправленном состоянии за счет разрушения межальвеолярных перегородок при эмфиземе;
- падением давления в просвете воздухопроводящих путей при эмфиземе ввиду уменьшения эластической отдачи, ведущим к их экспираторному коллапсу.

Реализация любого из вышеперечисленных механизмов приводит к уменьшению радиуса воздухопроводящих путей, а согласно закону Хагена-Пуазейля сопротивление ламинарному потоку воздуха обратно пропорционально радиусу бронха в четвертой степени, а в случае турбулентного потока – в пятой степени. Следовательно, при уменьшении радиуса бронха в 2 раза сопротивление в случае ламинарного потока возрастет в 16 раз, а в случае турбулентного – в 32 раза.

Компенсаторно для преодоления высокого сопротивления в норме пассивный выдох становится активным за счет подключения вспомогательных мышц выдоха (прямые, поперечные и косые мышцы живота, а также внутренние межреберные), что ведет к повышению внутриплеврального давления, которое, однако, из-за динамической компрессии дыхательных

путей (так называемый «резистор Старлинга»), обусловленной снижением силы, радиально растягивающей дыхательные пути и эластической отдачи при эмфиземе, даже в условиях нефорсированного выдоха не приводит к значимому увеличению объемной скорости экспираторного потока [2, 5].

Гиповентиляция альвеолярного пространства при БОС ведет к изменению состава альвеолярного газа (повышение парциального напряжения углекислого газа и реципрокное снижение парциального напряжения кислорода), что согласно рефлексу Эрля-Лильештрадта приводит к артериолоконстрикции и росту давления в системе легочной артерии. Помимо этого, свойственное БОС повышение внутриальвеолярного давления, за счет сдавления альвеолярных сосудов, также способствует развитию легочной гипертензии и нарушению вентиляционно-перфузионного отношения. В результате возрастает внутрилегочное и внелегочное (персистирующие фетальные коммуникации и ВПС) шунтирование крови, что усугубляет гипоксемию.

Для коррекции закономерно возникающей при выраженном БОС гиповентиляции организм повышает инспираторное усилие (за счет подключения вспомогательных мышц вдоха и интенсификации их работы) с целью увеличения минутного объема дыхания. Что приводит к повышению отрицательного внутриплеврального давления, обуславливающему рост гидростатического давления в сосудах легких и, как следствие, развитие интерстициального отека со снижением диффузионной способности альвеолокапиллярного перехода [2, 5].

Однако, несмотря на прилагаемые усилия, значимо увеличить минутный объем дыхания ребенок грудного и раннего возрастов может только за счет увеличения его частоты, а не объема, ввиду особенностей строения грудной клетки. А запредельный рост частоты дыхания неизбежно отразится снижением дыхательного объема. Учитывая относительно больший по отношению к дыхательному объему объем мертвого пространства у детей данного возраста такой паттерн дыхания приведет к снижению вентиляции респираторных отделов при резко возросшей цене работы дыхания. Которая, в свою очередь, обуславливает повышение потребления кислорода, выработки углекислого газа и расхода макроэргических соединений, что усугубляет гипоксемию и гиперкарбию, а в случае длительной персистенции ведет к системному гипозергозу и снижению темпов роста ребенка.

Таким образом, само по себе нарушение вентиляции по обструктивному типу тесно сопряжено с другими механизмами развития ДН, которые нередко взаимообуславливают друг друга.

## **Лечение.**

С целью коррекции гипоксемии и гипоксии пациентам с БЛД показана **кислородотерапия** для поддержания необходимого уровня аэробного метаболизма. Помимо этого, требуется продуманная **коррекция водно-электролитного баланса**, ввиду увеличения неосознанных потерь жидкости (тахипноэ), длительного приема диуретиков данной категорией пациентов с одной стороны и «напряженной» гемодинамики с другой.

**Бронхолитики.** М-холинорецепторы полноценно развиты у детей грудного и раннего возрастов, а  $\beta_2$ -адренорецепторы – недостаточно и, помимо этого, функционально незрелы, что и объясняет рациональность применения в данный возрастной период М-холинолитиков (эффективны и безопасны при длительном использовании благодаря минимальной системной абсорбции и отсутствию тахифилаксии; лишены кардиотоксического действия; значимо снижают ГРБ), или комбинированных препаратов (М-холинолитик +  $\beta_2$ -агонист).

Проблемы, возникающие при использовании бронхолитиков:

- возможность развития парадоксального усиления бронхоконстрикции ввиду блокады  $M_2$ -холинорецепторов;
- вазодилатация, ведущая к усугублению гипоксемии при использовании  $\beta_2$ -агонистов вследствие повышения кровотока в отделах легких с низким вентиляционно-перфузионным отношением;
- возрастные ограничения в использовании большинства препаратов, зарегистрированных в Республике Беларусь.

Для длительной бронхолитической терапии возможно использование кленбутерола с рождения ребенка, однако риск развития побочных эффектов значительно превышает таковой для ингаляционных бронхолитиков.

Учитывая значимый вклад в развитие БОС у детей грудного и раннего возрастов таких механизмов, как гиперсекреция и повышение вязкости мокроты детям с БЛД показано назначение **муколитических средств**:

- амброксола (муколитик, мукорегулятор, мукокинетик, стимулятор синтеза и секреции сурфактанта), разрешенного к применению с рождения;
- карбоцистеина (муколитик, мукорегулятор, мукокинетик, снижает количество бокаловидных клеток, способствует регенерации слизистой и восстановлению местной специфической и неспецифической защиты).

Ацетилцистеин детям с БЛД следует назначать с осторожностью ввиду его способности вызывать бронхоспазм.

**Системные и ингаляционные ГКС** при БЛД показаны с целью коррекции ГРБ, детям с высокой ценой работы дыхания, а также с целью купирования БОС. Предпочтение следует отдать ингаляционным формам, ввиду меньшего риска развития системных побочных эффектов. Низкие дозы ИГКС могут быть использованы достаточно продолжительно – до шести месяцев непрерывной терапии. При ее проведении рекомендуется использование компрессорного небулайзера или спейсера с подогнанной по размеру маской. Доза препарата за счет его потерь при использовании спейсера может быть увеличена вдвое. Ее подбор осуществляется индивидуально, необходимо использовать минимально эффективную дозу. Для предотвращения сорбции препаратов в полости носа при использовании маски необходимо зажимать вход в его полость. С целью снижения риска возникновения кандидозного стоматита при использовании ИГКС рекомендуется обработка полости рта до и после ингаляции 2% раствором соды. Так же после ингаляции необходимо умыться лицо в месте контакта кожи с препаратом.

Важно помнить, что при наличии БОС ингаляцию ГКС следует производить минимум через 20-30 минут после ингаляции бронхолитика, ориентируясь на время достижения максимального эффекта препарата (сальбутамол – начало действия в первые 5 мин., пик действия через 30 мин.; фенотерол – начало действия в первые 5 мин., пик действия через 45 мин.; ипратропия бромид – начало действия в первые 20-30 мин., пик действия через 1-2 часа).

**Будесонид.** Характеризуется высокой местной противовоспалительной активностью. Системная биодоступность будесонида при проглатывании (11-13%), при ингаляции (26-38%), эффект первого прохождения через печень составляет 90%. Препарат выпускается в виде суспензии для ингаляций 0,25 и 0,5 мг/мл (0.25-0.5-1,0 мг в сутки за 2-3 ингаляции), а также в форме ДАИ по 50, 100, 200 мкг/доза (50-200 мкг/ингаляцию 1-2 раза в сутки).

**Проблемы:** в Республике Беларусь будесонид не зарегистрирован в форме суспензии для ингаляций.

**Флутиказона пропионат.** Характеризуется высокой местной противовоспалительной активностью не уступающей будесониду. Системная биодоступность при проглатывании – около 1%, при ингаляции – 16-30%, эффект первого прохождения через печень составляет 99%. Выпускается в форме ДАИ по 50, 125, 250 мкг/доза. Назначают по 50-250 мкг/ингаляцию 1-2 раза в сутки.

Возможной альтернативой использования системных и ингаляционных ГКС с противовоспалительной целью, при минимальной тяжести состояния пациента, может служить фенспирид, разрешенный к применению в педиатрической практике с рождения, однако длительность его приема ограничена 30 сутками, а дети с БЛД нередко нуждаются в более продолжительном лечении.

Таким образом, в настоящее время выбор средств для коррекции ГРБ и БОС при БЛД на первом году жизни пациента, то есть в период, когда это наиболее необходимо, ограничен. Помимо этого, в Республике Беларусь отсутствуют в продаже спейсеры с характеристиками (система клапанов вдоха и выдоха, универсальное отверстие для ДАИ), способствующими их эффективному применению у детей грудного и раннего возрастов. На наш взгляд, сложившаяся ситуация требует незамедлительной разработки путей ее решения.

#### Литература:

1. *Войтович, Т. Н.* Бронхолегочная дисплазия в стадии хронической болезни (биологическая характеристика) / Т. Н. Войтович, С. Н. Козарезов, Т. В. Матвеева // Мед. панорама. 2008. № 13. С. 26–29.
2. *Гриппи, М. А.* Патофизиология легких / М. А. Гриппи. М.; СПб.: Издательство Бином, 2001. 318 с.
3. *Козарезов, С. Н.* Бронхолегочная дисплазия в стадии хронической болезни : учеб.-метод. пособие / С. Н. Козарезов, Т. Н. Войтович. Минск: БГМУ, 2009. 32 с.
4. *Козарезов, С. Н.* Современные представления о бронхолегочной дисплазии у детей (обзор литературы, часть I) / С. Н. Козарезов // Мед. журнал. 2007. № 3. С. 13–16.
5. *Патофизиология органов дыхания* / пер. с англ. под ред. А. И. Синопальникова. М.: Бином, 2008. 232 с.
6. *Greenough, A.* Long-term pulmonary outcome in the preterm infant / A. Greenough // Neonatology. 2008. Vol. 93, № 4. P. 324–327.
7. *Jobe, A. H.* Bronchopulmonary dysplasia / A. H. Jobe, E. Bancalari // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. Vol. 163. P. 1723–1729.
8. *Peterson, S. W.* Understanding the sequence of pulmonary injury in the extremely low birth weight, surfactant-deficient infant / S. W. Peterson // Neonatal Netw. 2009. Vol. 28, № 4. P. 221–229.
9. *Thébaud, B.* Bronchopulmonary dysplasia: where have all the vessels gone? Roles of angiogenic growth factors in chronic lung disease / B. Thébaud, S. H. Abman // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175, № 10. P. 978–985.